

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 2. April 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elotuzumab (Empliciti®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Elotuzumab (Empliciti®) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. August 2019 hat Elotuzumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. September 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Elotuzumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Elotuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elotuzumab (Empliciti®) gemäß Fachinformation

Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Grundsätzlich sind im Anwendungsgebiet die Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Carmustin und Vincristin; die Immunmodulatoren Lenalidomid und Pomalidomid; die Proteasominhibitoren Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib; der Histondeacetylase-Inhibitor Panobinostat, die monoklonalen Antikörper Daratumumab und Elotuzumab; die Glukokortikoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison sowie das Immunstimulanz Interferon alfa-2b zugelassen. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
 - Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016
 - Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016
 - Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
 - Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018
 - Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Demnach wird für die Behandlung von Patienten, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, festgestellt werden. Für Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bewertet. Für Carfilzomib wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason festgestellt. Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die Therapie von Patienten mit nur einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde, in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien eingeschlossen worden waren. Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation Studienevidenz vor. Somit werden diese Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation erachtet.

Hingegen konnte für Daratumumab in der Monotherapie bei Patienten, welche bereits mit einem Proteasominhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, kein Zusatznutzen belegt werden (Beschluss vom 15. Februar 2018). Für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Patienten, welche mindestens zwei vorherige Therapien darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz erhalten haben, als auch für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason lässt die vorliegende Evidenz keine abschließende Beurteilung zu. Demgemäß werden diese Therapieoptionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Zweifachkombinationen aus Bortezomib bzw. Lenalidomid mit Dexamethason wird weiterhin ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Aus diesem Grund werden diese Optionen ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet erachtet.

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason werden demnach im vorliegenden Anwendungsgebiet als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen betrachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

In die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie ELOQUENT-3 eingeschlossen. Die Studie ELOQUENT-3 ist eine laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie, in der eine Dreifachkombination aus Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) mit der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird.

Es wurden Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben. Dabei mussten die Patienten nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einem Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder Therapierefraktärität gegenüber mindestens einem dieser Wirkstoffe aufweisen. Außerdem musste Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie vorliegen.

Insgesamt umfasst die Studie 117 randomisierte Patienten. Weder Patienten noch Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet. Die Randomisierung der Patienten in der Studie ELOQUENT-3 erfolgte stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (2-3 versus ≥ 4) und Stadium nach internationalem Staging System (ISS-Stadium) zu Studienbeginn (I – II versus III). Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zur Interventionstherapie ist nicht möglich.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in der Studie entsprechend der Fachinformation.

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt erfolgte prädefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Progressionsereignissen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, um aktuelle Daten zum Gesamtüberleben zu erhalten. Der 2. Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den relevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd im Vergleich zu Pd (Hazard Ratio (HR): 0,54 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,30; 0,96]; p-Wert = 0,034). Der Median der Überlebenszeit war in der Patientengruppe, die E-Pd erhält, zum 2. Datenschnitt am 29.11.2018 nicht erreicht.

Dies wird als eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bewertet. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als beträchtlich gewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der ELOQUENT-3-Studie und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Tumorprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Progression ist gemäß den Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) definiert. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab (Hazard Ratio (HR): 0,499 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,325; 0,765]; p-Wert = 0,0011). Die Patienten in der E-Pd-Gruppe weisen im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 5,55 Monaten gegenüber Patienten in der Pd-Gruppe auf.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ELOQUENT-3-Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt sowohl stetigen Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor.

Als minimal important difference (MID) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Veränderung von 7 bzw. 10 Punkten als Sensitivitätsanalyse fest und verweist diesbezüglich auf die Studie von Pickard et al., 2007. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde diese Responderanalyse nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemeine Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Die Responderanalysen zeigen auf der Basis einer MID von 7 Punkten und auf der Basis einer MID von 10 Punkten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd.

Für die Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der EQ-5D VAS legt der pharmazeutische Unternehmer eine MMRM-Analyse vor. Auch diese Auswertung auf der Basis von Mittelwertdifferenzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit ist ein Zusatznutzen der Elotuzumab-Kombinationstherapie gegenüber Pomalidomid und Dexamethason für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels MDASI-MM-Fragebogen)

Für die Erfassung der Symptomatik wurde in der ELOQUENT-3-Studie der MDASI-MM-Fragebogen eingesetzt. Der MDASI-MM ist ein Fragebogen zur Erfassung der Symptomschwere und der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die Symptome bei Patienten mit multiplen Myelom. In die Nutzenbewertung wurden die 2 übergreifenden Scores zur Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die Symptomatik eingeschlossen.

Für die Endpunkte Symptomschwere und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Demnach ist ein Zusatznutzen der Elotuzumab-Kombinationstherapie gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Endpunktkategorie Symptomatik nicht belegt.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ELOQUENT-3 mit dem Symptom Interference Score des MDASI-MM-Fragebogens erhoben. Dieser deckt allerdings die Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vollständig ab. Daher liegen zur Bewertung der Endpunktkategorie Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Unerwünschte Ereignisse traten unabhängig vom Behandlungsarm bei fast allen Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden nur ergänzend dargestellt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

Schwerwiegende UE, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Therapieabbruch aufgrund von UE“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt „schwere UEs“ (CTCAE Grad 3 – 4) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapielinien. Für Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapielinien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von E-Pd im Vergleich zu Pd. Für Patienten mit 4 oder mehr vorangegangene Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bei den spezifischen UEs Anämie und Neutropenie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von E-Pd.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den schweren UEs (CTCAE-Grad 3 bis 4) für Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapielinien und im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Neutropenie und Anämie vor. Bei diesen zeigen sich positive Effekte von E-Pd gegenüber Pd. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen ein geringer Vorteil von E-Pd gegenüber Pd festgestellt.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens zu E-Pd zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, liegen aus der ELOQUENT-3-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der ELOQUENT-3-Studie ein Vorteil von E-Pd gegenüber Pd, welcher in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Gesundheitszustand und Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ELOQUENT-3 keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Unterschiede bei den schweren UEs (CTCAE-Grad 3 bis 4) für Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapielinien und im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Neutropenie und Anämie vor. Bei diesen zeigen sich positive Effekte von E-Pd gegenüber Pd. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen ein geringer Vorteil von E-Pd gegenüber Pd festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für E-Pd in der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Pd festgestellt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-II-Studie ELOQUENT-3.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als gering eingeschätzt. Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der ELOQUENT-3-Studie insbesondere aufgrund der bisher geringen Ereignisraten in den Studienarmen und der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch wenig aussagekräftig sind: Der Median der Überlebenszeit war im Studienarm E-Pd am 29.11.2018 noch nicht erreicht. Es sind bisher 62 % der geplanten 78 Ereignisse zum Gesamtüberleben in der ELOQUENT-3-Studie eingetreten. Das breite Konfidenzintervall zum Effektschätzer Hazard Ratio spiegelt die geringe Präzision der Schätzung wider.

Aufgrund des offenen Studiendesigns liegt für die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Gesundheitszustand und der Symptomatik aus der Endpunktkategorie Morbidität ein hohes Verzerrungspotential vor. Außerdem unterscheiden sich die Rücklaufquoten der für die Erhebung dieser Endpunkte verwendeten Fragebögen zwischen den Studienarmen und nehmen im Studienverlauf ab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ELOQUENT-3 keine geeigneten Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit E-Pd im Vergleich zu Pd auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Das Verzerrungspotential für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs) wird als hoch eingestuft.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von E-Pd ableiten.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Zwischenauswertung der derzeit noch laufenden Studie ELOQUENT-3. Die zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben weisen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 29.11.2018 eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Für die noch laufende Studie steht die finale Analyse nach Erreichen von 78 Todesfällen aus.

Vor diesem Hintergrund, das weitere Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens der Elotuzumab-Kombinationstherapie für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorliegen.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens für die Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom herangezogen werden, die Ergebnisse der finalen Analyse nach Erreichen von 78 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie ELOQUENT-3 vorgelegt werden.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2021 als angemessen erachtet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-Nutzen V i. V. m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Elotuzumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Elotuzumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Elotuzumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Elotuzumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und

Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bestimmt. Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie vor, in der eine Dreifachkombination aus E-Pd mit der Zweifachkombination Pd verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ein beträchtlicher Vorteil von E-Pd im Vergleich zu Pd.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Morbidität weder ein Vorteil noch ein Nachteil von E-Pd gegenüber Pd festgestellt.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, so dass nicht beurteilt werden kann, inwieweit sich die Therapie mit E-Pd im Vergleich zu Pd auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen ein geringer Vorteil von E-Pd im Vergleich zu Pd festgestellt.

Aus den beschriebenen Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von E-Pd ableiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für E-Pd im Vergleich zu Pd in der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dieser Beschluss legt bei der Bestimmung der Patientenzahlen ca. 2300 Patienten aus den Beschlüssen zu Pomalidomid und Panobinostat aus dem Jahr 2016 und zu Daratumumab aus dem Jahr 2018 zugrunde. Auf diese im Jahr 2016 festgelegte Anzahl von ca. 2300 Patienten wird eine Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz (von 2009 bis 2014) von 1,43 % angewendet. Dadurch ergeben sich 2470 Patienten für das Jahr 2019 in der GKV-Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Empliciti® (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elotuzumab	Zyklus 1 & 2: an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28- Tage-Zyklus	2	4	19
	ab Zyklus 3: an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	11	1	
Pomalidomid	an Tag 1 - 21 eine 28-Tage- Zyklus	13	21	273
Dexamethason i.v.	Zyklus 1 & 2: an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28- Tage-Zyklus	2	4	19
	ab Zyklus 3: an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	11	1	
Dexamethason oral	an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28- Tage-Zyklus	13	4	52

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason				
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	4 - 8	4	16 - 32
Dexamethason	an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	4 - 8	8	32 - 64
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Lenalidomid	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason	Zyklus 1 - 4: an Tag 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28-Tage-Zyklus ab Zyklus 5: an Tag 1 bis 4 eines 28-Tage-Zyklus	4 9	12 4	84
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason				
Pomalidomid	an Tag 1 - 21 eine 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason	an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Elotuzumab	Zyklus 1 & 2: an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus ab Zyklus 3: an Tag 1 und Tag 15 eines 28-Tage-Zyklus	2 11	4 2	30

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Lenalidomid	An Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason	An Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Carfilzomib	Zyklus 1 - 12: an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus	12	6	76
	ab Zyklus 13: an Tag 1, 2, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus	1	4	
Lenalidomid	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason	an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	4	52
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason				
Carfilzomib	an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus	13	6	78
Dexamethason	an Tag 1, 2, , 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus	13	8	104
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	28-Tage-Zyklus Zyklus 1 und 2: alle 7 Tage Zyklus 3-6: alle 14 Tage ab Zyklus 7: alle 28 Tage	2 4 7	4 2 1	23

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Lenalidomid	an Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dexamethason ²	an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13	0-3	29
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason				
Daratumumab	21-Tage-Zyklus Zyklus 1 - 3: alle 7 Tage Zyklus 4-8: alle 21 Tage ab Zyklus 9: alle 28 Tage	15	3 1	21
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Dexamethason ²	an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	53

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³

² An den Tagen der Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elotuzumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	2 x 400 mg -	8 -	16 x 400 mg -
	20 mg/kg = 1.540 mg	1.540 mg	4 x 400 mg	11	44 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason i.v.	8 mg	8 mg	1 x 8 mg	19	19 x 8 mg
Dexamethason	28 mg -	28 mg	1 x 20 mg +	19	19 x 20 mg +
	40 mg	40 mg	1 x 8 mg 1 x 40 mg	33	19 x 8 mg 33 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 x 2,5 mg - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 x 20 mg- 64 x 20 mg
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	84	84 x 40 mg
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	2 x 400 mg	30	60 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	28 mg -	28 mg	1 x 20 mg + 1 x 8 mg	30	30 x 20 mg + 30 x 8 mg
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	22	22 x 40 mg
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	an Tag 1 und 2 von Zyklus 1: 20 mg/m ²	38 mg -	1 x 10 mg + 1 x 30 mg	74	2 x 10 mg + 2 x 30 mg
	anschließend 27 mg/m ²	51,3 mg	1 x 60 mg		74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	an Tag 1 und 2 von Zyklus 1: 20 mg/m ²	38 mg -	1 x 10 mg + 1 x 30 mg	78	76 x 60 mg + 78 x 30 mg + 154 x 10 mg
	anschließend 56 mg/m ²	106,4 mg	1 x 60 mg + 1 x 30 mg + 2 x 10 mg		
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20 mg
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	16 mg/ kg	1232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	23	69 x 400 mg + 23 x 100 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29	29 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	16 mg/ kg	1232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	21	21 x 100 mg 63 x 400 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Ebene der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elotuzumab	1 PIK	1.557,64 €	1,77 €	85,68 €	1.470,19 €
Pomalidomid	21 HKP	9.647,26 €	1,77 €	550,38 €	9.095,11 €
Dexamethason 8 mg ⁴	10 ILO	20,11 €	1,77 €	0,72 €	17,62 €
Dexamethason 8 mg ⁴	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,86 €	112,50 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0 €	185,99 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib	1 PIJ	1.183,73 €	1,77 €	55,65 €	1.126,31 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1.277,20 €	1,77 €	70,10 €	1.205,33 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	506,73 €	1,77 €	27,44 €	477,52 €
Daratumumab 400 mg	1IFK	1.979,57 €	1,77 €	109,78 €	1.868,02 €
Dexamethason 8 mg ⁴	10 ILO	20,11 €	1,77 €	0,72 €	17,62 €
Dexamethason 8 mg ⁴	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,86 €	112,50 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0 €	185,99 €
Elotuzumab	1 PIK	1.557,64 €	1,77 €	85,68 €	1.470,19 €
Lenalidomid	21 HKP	8.175,19 €	1,77 €	466,31 €	7.707,11 €
Pomalidomid	21 HKP	9.647,26 €	1,77 €	550,38 €	9.095,11 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
Elotuzumab							
Dexamethason 8 mg i.v.	10 ILO	20,11 €	1,77 €	0,72 €	17,62 €	19	33,48 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg i.v.	5 ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	19	113,09 €
Ranitidin 50 mg i.v.	5 IFK	15,08 €	1,77 €	0,19 €	13,12 €	19	49,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason							
Elotuzumab							
Dexamethason 8 mg i.v. ⁵	10 ILO	20,11 €	1,77 €	0,72 €	17,62 €	30	52,87 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	30	178,56 €
Ranitidin 50 mg i.v.	5 IFK	15,08 €	1,77 €	0,19 €	13,12 €	30	78,72 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason							
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)							
Dexamethason 20 mg i.v. ⁵	5 x 4 mg ILO	13,98 €	1,77 €	0,23 €	11,98 €	1	11,98 €
Dexamethason 20 mg ⁵	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	22	51,41 €
Paracetamol 500 – 1.00 mg ⁵	20 x 500 mg TAB	1,50 €	0,08 €	0,06 €	1,36 €	23	1,56 € - 3,13 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO	18,62 €	1,77 €	1,97 €	14,88 €	23	136,90 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

⁵ Festbetrag

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 10. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 19. September 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elotuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. September 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Elotuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 10. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. März 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2020 04. März 2020 18. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken